

Heparin

- Bilinen
- Yarı ömrü kısa
- İzlem kolaylığı
- Antidodunun bulunması
- KPB ameliyatlarında tercih edilen bir antikoagülan ajandır.

Heparine bağlı gelişen HİT komplikasyonunda

- Ameliyatı, antikorlar dolaşımdan kaybolana kadar bekletmek
- Acil cerrahide, beklenmeyecek durumlarda ise, alternatif antikoagülanlar tercih edilmelidir.
- KPB'nin uygulanması için heparin dışı antikoagülanların kullanımı sunulacaktır.

1.OLGU (HIT durumunda)

- Acil kalp ve böbrek transplantasyonu planlanan bir hastada ,
- Heparin dışı antikoagülan stratejilerine rağmen, zorluklarla karşılaşılabılır.

- Journal of CardiothoracicandVascularAnesthesia31(2017)354-364

Öykü

- 49 yaşında kadın hasta
- Son dönem kardiyomiyopati
- Kronik böbrek hastalığı
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidizm
- Obstrüktif uyku apnesi
- Gut

Öykü

- Ekokardiyografide EF% 10, (ciddi sol vent disfonksiyonu)
- Ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ,pulmoner hipertansiyon,
- Kalp yetmezliği sonrasında, akut-kronik böbrek hasarı
- Atriyal fibrilasyon gelişmesi ile heparinizasyon tedavisine başlanmış.

- Heparin, tedavisinden sonra bir hafta içinde trombosit sayısı 153.000 /mm³ den 64.000 /mm³ düşmüştür. (%50 'den daha fazla düşüş saptanmış).
- HIT tanısı için klinik şüphe
- Hematoloji konsültasyonu

- ELISA ;PF₄ antikor, pozitif olması ile HİT şüphesi ↑
 - Heparin Ⓢ
 - Trombin inhibitörü olan argatroban ile antikoagülasyon
- Klinik tromboz tanısı Ⓢ

- Serotonin salım testi
- Heparin ilişkili platelet agregasyon testi neğatif
- **Heparin tekrar** →
 - Trombositler 3 günde 50.000 /mm³ den 18.000 /mm³ mm'ye ↓
- Tromboz tanısı olmadığı için
- Hematolglar Tip I-HIT olasılığı nedeniyle heparinden kaçınılmasını önermişler.
- Argatroban tedavisi titre edilerek tekrar başlanmış

Multidisipliner Tx deęerlendirmesi

- Hasta kalp ve b6brek tx için
 - Cerrahi,
 - Anesteziyoloji ve
 - Hematoloji ekipleri arasında geniş çaplı bir g6r6şme sonra,
- KPB için seçilen antikoag6lasyon olarak direkt trombin inhibit6r6 bivalirudin

- Argatroban inf6zyonu operasyona 4 saat kalana kadar devam ediliyor,
- Preoperatif ACT 194 sn (argatroban etkisi)
- Sternotomi sonrası,
- Antikoag6lasyon

Perf6zyon Ekibi için 6neriler

- KPB devresinde bivalirudin 50 mg priming dozu
- KPB sırasında ultrafiltrasyon- hemokonsantrasyondan kaçının çünkü bivalirudin eliminasyonunu artırır
- KPB sonrası ultrafiltrasyonu d6ř6n6n çünkü bivalirudin eliminasyonunu kolaylaştırabilir
- KPB devresinde stazdan kaçının;

Anesteziyoloji Ekibi için 6neriler

- İntreven6z bolus olarak Bivalirudin, 1-1.5 mg / kg
- İntreven6z inf6zyon olarak bivalirudin, 2.5 mg / kg / saat sonra
- Bivalirudin bolus dozundan 5 dakika sonra ACT kontrol edin
- Eęer ACT hedef deęerinden d6řerse, intraven6z bolus olarak ek bivalirudin (0.1-0.5 mg / kg)
- KPB'nin sona ermeden 15 dakika 6nce bivalirudin inf6zyonunu sonlandırın

Bivalirudin kullanımı

- Bivalirudin 1.5 mg / kg (150 mg toplam) intravenöz bolus olarak verildi
- Bivalirudinin ilk bolusundan sonraki ACT 288 sn
- Ek bolus 0.5 µg / kg (toplam 50 mg) ACT 594 sn.
- Antikoagülasyon seviyesi KPB için yeterli kabul edildi.
- 2.5 mg / kg / saat infüzyon →

- Pompa solüsyona 50 mg bivalirudin
- Operasyon boyunca ACT 634 sn infüzyon 1.5 mg/kg /saat ↓
- Son anastomoz tamamlandığında ACT> 600 iken
 - KPB rezervuarında trombüs
 - KPB hızlı bir şekilde sonlandırıldı.
- Cerrahi alandan masif kanama +

KPB bivalirudin protokole uygun olarak kesilmesine rağmen ciddi kanama

- ✓ 26 U eritrosit süsp,
- ✓ 21 U taze donmuş plazma,
- ✓ 30 U kriyopresipitat ,
- ✓ 40 U trombosit
- 4 saat sonra ACT 200 sn ↑

- Acil nefroloji konsültasyonu : bivaliridini elemine etmek için acil intraop hemodiyaliz
- İntraoperatif hemodiyalizin 2.saatinde ACT <200 sn

- Masif transfüzyon ve vazopresör tedavi nedeniyle Böbrek tx ertelenmiş.
- Bir gün sonra hasta stabilize edildikten sonra Böbrek Tx uygulanmış.
- Hastanın YB ve hastanede kalış süresi ↑

Tartışma

- HIT
 - yatan hastaların 1:5000 oranında görülür.
 - hayatı tehdit eden komplikasyonlar görülebilir
 - %50 hastada tromboemboli nedeniyle antikoagülasyon gerekir.

- KPB'nin güvenle yapılabilmesi için elektif operasyonlar HİT antikorları kaybolana kadar ertelenmelidir.
- 5 günden uzun süren heparin tedavisinden sonra bu süre 50-85 gündür.
- Antikorların uzaklaştırılması için diğer bir yöntem plazmaferezdir.
 - 6-8 saat sürer.
- PF4 antikorları saptanmadığı zaman heparinizasyona izin verilir.

Acil ameliyat gerekenlerde




- İntraoperatif antikoagülasyon için bivalirudin gibi bir direkt trombin inhibitörü kullanılır.
- Bu ilacın kanama riski vardır.
- Bivalirudin, 25 dakikalık bir yarı ömre sahip proteolitik ve %20 böbrekler yoluyla yoluyla elimine edilen sentetik, trombin inhibitörüdür.
- Diyalize bağlı böbrek yetersizliğinde önerilmemektedir. Yarılanma ömrünü 3-5 saat uzatır.



- Doz azaltılmalı ve intraoperatif hemodiyaliz önerilir.
- Sonuç olarak HIT tanısı ve böbrek yetersizliği tanısı almış hastada kullanılırsa önemli zorluklarla karşılaşılır.

2.OLGU

- 74 yaşında, kadın hasta
- 3 yıl önce mitral darlık ve atriyal fibrilasyonu nedeniyle mitral kapak cerrahisi yapılmış (mekanik kapakçık)
- sepsis tedavisi için yoğun bakım ünitesine yatırılmış

- J Anesth (2013) 27:951-955

- (PT-INR) > 6 varfarin 
- heparin infüzyonu 
- 4.günde trombosit sayısı $214 \times 10^3 / \mu\text{l}$ den 34×10^3 
- heparin ile indüklenen trombosit aglütinasyonu pozitif

- HIT tanısı alan hasta;
- Heparin 
- Argatroban $0.3 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{dk}$
- ACT 160-200 s, PT-INR 2,78
- Hepatik disfonksiyon 
- Hasta hastaneye yatışının 13. gününde protez kapakta tromboz nedeniyle tekrar acil operasyon alınmış

- İntraarteriyel izlem hattı, heparin içermeyen salin ile hazırlanmış
- heparinle kaplanmış pulmoner arter (PA) kateteri, heparini uzaklaştırmak için salin ile yıkanmış

- Anestezi indüksiyonunda propofol, fentanil ve vekuronyum
- İndüksiyondan hemen sonra, argatroban infüzyonu 0.5 µg / kg / dk hızında →
- Ameliyatta, aortaya arteriyel ve superior / inferior vena kavaya venöz kanülü yerleştirilmiş

Argatroban kullanımı

- Ancak, ACT 200 sn
 - üç doz argatroban 50 µg / kg
 - iki doz 100 µg / kg
 - ek olarak sürekli infüzyon 10 µg/kg/dk.
- ACT'ın 400 sn ↑
- KPB →

- ACT 1.000 sn ↑ doz ↓
- Cerrahi işlemden sonra kros klemp kaldırılmış
- Argatroban tedavisi Ⓢ
- KPB ayrılma anında kardiyak arrest
 - KPB tekrar geçildi ACT 400-900
 - Kontrol edilmesi zor kanama
 - Kan basıncı düşük intraaortik balon pompası

- Hiperkalemi (6.5 mEq / l)
- İdrar miktarı ↓
- Masif kanama devam etti (ACT'yi düşürmeden kanamayı durdurmak zor)
 - operasyon sırasında sürekli hemodiyaliz ile filtrasyon →
 - Masif transfüzyona →

- KPB süresi, 434 dk;
- Aortik kros klemp süresi, 164 dk;
- Operasyon süresi, 17 saat 56 dakika;
- Kanama hacmi, 30,369 ml;
- Argatroban toplam dozu, 50.1 mg.
- Kan basıncı ↓

- Kontrol edilemeyen kanama
- KPB aspirasyon devresi arızalanması ile
- Perkütan kardiyopulmoner destek sistemine (PKPD) geçilmiş
- Ailenin onayını aldıktan sonra, ameliyattan 4 saat sonra PKPD bırakıldı ve hasta 1 saat sonra excitus

HiT-Acil ameliyatlarda

- **Tartışma**
- Acil durumlarda heparine alternatif bir antikoagülan gereklidir. Alternatif kullanılacak ilaçlar
 - Lepirudin (Refludan),
 - Bivalirudin (Anjiomax),
 - Danaparoid sodyum
 - Argatroban (mevcut tek ilaç)

- Argatroban Japonya'da HİT KPB için tek seçenek.

- Argatroban karaciğerde metabolize edilir doz azaltılmalıdır.
- "HIT antikoru negatif hale gelene kadar operasyonun ertelenmesi mümkün değil ve acil ameliyat gerektiği"
- Sonuç olarak,
 - aşırı antikoagülasyon
 - kontrol edilemeyen hemorajik duruma neden olmuştur.

Heparin Dışı Antikoagulanlar (HDA)

- Yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT'li hastalarda kullanılan HDA'lar ve özellikler
 - Argatroban,
 - Lepirudin,
 - Bivalirudin
 - Danaparoid
 - Fondaparinux

Değişkenler	Argatroban	Lepirudin	Bivalirudin	Danaparoid	Fondaparinux
Yapı	Sentetik, Larginin türevi	Hirudinin rekombinant formu	Sentetik Peptit	Glikozamin oglukan karışımı	Sentetik Pentasakkarid
Aktivite	Direkt trombin inhibitörü	Antitrombin	Antitrombin	Anti-faktör Xa	Anti-faktör Xa
Atılım	Hepatobiliyer	Böbrek	Enzimatik (%80), böbrek	Böbrek	Böbrek
Yarılanma ömrü	40-50 dakika	80 dakika	25 dakika	18-24 saat	17-20 saat
Tedavi monitorizasyonu	aPTT x1.5-3 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2 (tedavi öncesi)	aPTT x1.5-2.5 (tedavi öncesi)	Anti faktör Xa düzeyi 0.5-0.8 Ü/ml	Anti faktör Xa düzeyi

Değişkenler	Argatroban	Lepirudin	Bivalirudin	Danaparoid	Fondaparinux
HIT'deki dozu	Başlangıç dozu 2 µg/kg/dk IV, bilirubin>1.5mg/dl, kalp yetersizliği, kardiyak cerrahi sonrası, anazarka ödem; 0.5-1.2 µg/kg/dk	0.2 mg/kg IV bolus (sadece uzuv veya hayati tehdit varsa), maksimal başlangıç infüzyon hızı 0.1 mg/kg/saat	Başlangıç infüzyon hızı 0.15mg/kg/saat	Bolus: 2,250 ünite IV infüzyon, 400 ünite/saat 4 saat sonra, 300 ünite/saat 4 saat sonra, 200 ünite/saat IV devamlı infüzyon, ardından anti-Xa düzeyi ile ayarlanır	<50kg: 5 mg/gün 50-100kg: 7.5 mg/gün, >100 kg: 10 mg/gün SC.
Doz Ayarlaması	Karaciğer yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek yetersizliği	Böbrek Yetersizliği ve vücut ağırlığı	Böbrek yetersizliği

THD-2011

HDA ile Tedaviye başlama Kriterleri

- Platelet sayısı < 100000 yada %50 azalma
- PF4 antikor testi + yada güçlü klinik destek varsa
- Heparin tedavisi esnasında yeni gelişen tromboz varsa

Heparin Dışı İlaçlarda Genel İlkeler

- Monitörizasyon :aPTT/faktör Xa düzeyi
- Antidodu yoktur
- Hepatik ve Renal yetersizlik göz önünde bulundurulmalıdır
- Yalancı INR yüksekliği olabilir.
- Heparinden pahalıdır.
- Heparinden daha fazla yan etki

- Bu ilaçlar hızlı etkilidir
- Hem trombin direkt olarak inhibe ederken hem de trombin oluşumunu bloke ederler
- Rekürren trombozların önlenmesi için antikoagülan tedaviye en az 2-3 ay devam edilmesi önerilmektedir.

- Hastalar danaparoid veya herhangi bir antitrombin inhibitörü kullanırken yeterli trombosit sayısına ulaşıncaya kadar varfarin ile oral antikoagülasyon yapılmamalıdır.

- Argatroban,
 - Lepirudin,
 - Bivaluridin
 - Danaparoid
- } Türkiye'de mevcut değildir.
- **Fondaparinuks (Arixtra) Türkiye'de mevcut**
- HİT'li hastalarda kullanımı için endikasyon dışı onay gerekmektedir.

Sonuçlar

- Heparin önemli bir antikoagülan olmasına karşın ciddi komplikasyonlara yol açar.
- HİT eksitusa kadar gidebilme potansiyeline sahip ancak yeterince tanınmayan ciddi bir komplikasyondur.
- Özellikle ekstremiteleri tehdit eden acil bir sendromdur
- Tanı klinik bazlıdır
- Tanı ve tedavi için algoritmalar -klavuzlar oluşturulmalıdır

Sonuçlar

- HİT olgularında Acil KPB gerektiğinde kullanılan yeni ilaçların masif kanamaya neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Soru

- A)-Heparin tedavisi alan çoğu hasta için trombosit sayısının rutin olarak izlenmesi önerilir.
- B)-Trombositopeni, yıkanmış trombositlerin transfüzyonu ile tedavi edilmelidir.
- C)-Danaparoid ile ilişkili aşırı antikoagülasyon tamamen protamin sülfat ile tersine çevrilebilir.
- D)-HIT öyküsü olan hastalarda, (antikör negatif ise) heparin kalp cerrahisi sırasında intraoperatif olarak kullanılabilir.
- E)-Danaparoid, antikoagülan etkiyi faktör Xa'yı inhibe ederek sağlar